



## Placental pathology predicts infantile neurodevelopment

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上田, めぐみ メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000395">http://hdl.handle.net/10271/0002000395</a>

博士（医学）上田 めぐみ

論文題目

Placental pathology predicts infantile neurodevelopment

（胎盤病理は乳幼児期の神経発達を予測する）

論文の内容の要旨

[はじめに]

胎児期や出生後早期の環境因子が将来の健康や特定の疾患の発症に影響を及ぼすという **Developmental Origins of Health and Disease** 学説が注目されている。

胎盤は胎児の最大の臓器であり、その組織は妊娠期間中、母体の子宮内環境に適合するようその機能と構造を変化させ胎児の発育や発達に寄与している。母体の感染や血圧上昇、高血糖などの合併症に関連して胎盤の絨毛構造は変化をし、胎児の発育不全や胎児機能不全などの病態形成に関与することが想定されている。

しかし、胎盤機能や形態の変容と、児の長期的な健康を関連付けるバイオマーカーは確立していない。学位申請者等の研究グループは、これまでに胎盤病理所見が出生後の児の体重と体格の予測因子となりうることや、胎児胎盤重量比が高い（胎児重量に比し胎盤重量が軽い）ことが、性特異的に乳幼児期のアトピー性皮膚炎の発症リスクと関連している事を示した。

今回の検討では、胎盤病理所見が日本人における新生児・乳児の神経発達に関連があるという仮説を立て、浜松母と子のコホート研究（**HBC study**）に参加した児と出生時に得られた胎盤病理所見についての関連を検討した。

[材料ならびに方法]

浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認の下（No. 20-82, 21-114, 22-29, 24-67, 24-237, 25-143, 25-283, E14-062, 17-037）、**HBC study** では、2007年12月1日から2011年6月30日の間に分娩が予定され同意を得た妊婦から出生した1,258名の新生児の追跡調査を開始した。参加者の中で胎盤病理検査に了解が得られた258名の妊婦から生まれた単胎児の神経発達の評価を生後10、14、18、24、32、40ヶ月に行った。児の神経発達は、**Mullen Scales of Early Learning (MSEL)** を用いて評価した。MSELは、子供の発達を評価する複合尺度であり、粗大運動、視覚受容、微細運動、受容言語、表出言語の5つの尺度から構成されている。5領域それぞれの発達の軌跡を評価するために、平均を50、標準偏差を10とするMSEL-Tスコアを作成した。

胎盤については分娩終了後、通常肉眼的検査を行った後、ホルマリン固定し、ランダムサンプリングを行い各症例7ブロック作成しパラフィン包埋処理をした。組織染色はヘマトキシリン・エオジン染色を行い、胎盤病理標本は **Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement** の病理組織診断指針に

沿って Accelerated villous maturation (過熟絨毛)、Decidual vasculopathy (脱落膜血管病変)、Thrombus and Intramural fibrin deposition (絨毛内血栓及び血管筋層内フィブリン沈着)、Avascular villi (無血管絨毛)、Delayed villous maturation (絨毛発達遅延)、Maternal inflammatory response (母体炎症反応)、Fetal inflammatory response (胎児炎症反応)、Villitis of unknown etiology (意義不明絨毛炎)、Deciduitis (脱落膜炎)、Maternal vascular malperfusion (母体循環灌流異常)、Fetal vascular malperfusion (胎児循環灌流異常) の 11 のカテゴリーについて所見の有無を検討した。胎盤病理所見は 3 人の検者が別個にあり、なしを決め多数決法で決定した。

神経発達と各胎盤病理所見の有無との関連解析を行った。また、母体の社会的背景や身体因子、妊娠経過によって生じる影響を含め、各々の胎盤病理所見が児の身体発育の予測因子となるか混合モデルを用いて検討を行った。

#### [結果]

生後 10 ヶ月～40 ヶ月の間の MSEL 総合得点の mixed model 解析では、胎盤病理に Accelerated villous maturation や Maternal vascular malperfusion、Delayed villous maturation を認める場合 MSEL の総合得点の平均を下げる傾向、つまりは神経発達におけるマイルストーンへの到達が遅くなることが明らかとなった。

一方、胎盤病理に Fetal vascular malperfusion、Thrombus and Intramural fibrin deposition、Avascular villi、Fetal inflammatory response を認める場合、MSEL の総合得点の平均を上げる傾向、つまりは神経発達におけるマイルストーンへの到達が早くなる傾向が明らかとなった。

#### [考察]

Maternal vascular malperfusion の重要な病理所見である Accelerated villous maturation は、胎盤にびまん性に検出され、胎盤全体への障害の存在が示唆される。Maternal vascular malperfusion がある場合に MSEL の総合得点の平均を下げる傾向を認めたことは、胎盤への母体血流の供給不全により、将来の児の神経発達への遅れがプログラムされた可能性が示唆される。一方、Fetal inflammatory response の重要な病理所見である Avascular villi は、局所的な胎児側絨毛の循環不全を示唆する病理所見である。これらの胎盤病理所見は胎盤に局所的に認められることが一般的である。胎盤病理に Avascular villi がある場合に MSEL の総合得点の平均を上げる傾向を認めたことは、胎盤に Avascular villi が生じることで、隣接する正常な絨毛血管に胎児血流を再配分してガスやエネルギー交換率を維持、向上させている可能性が示唆される。胎盤は、胎児側の絨毛血管床を形態的にリモデリングさせることで、胎児・胎盤循環の適応を促し、胎児期のみならず出生した児の健全な神経発達に影響を及ぼす可能性が示唆された。

#### [結論]

今回の胎盤病理組織検査と出生コホート調査により、胎盤病理所見が出生後

の児の神経発達の予測因子である可能性が示された。